

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. 6
C07D 487/04
C07D 471/04

(45) 공고일자 2001년02월01일
(11) 공고번호 10-0277481
(24) 등록일자 2000년10월10일

(21) 출원번호	10-1994-0700676	(65) 공개번호	특1994-0702179
(22) 출원일자	1994년02월28일	(43) 공개일자	1994년07월28일
번역문제출일자	1994년02월28일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP 92/01999	(87) 국제공개번호	WO 93/05043
(86) 국제출원출원일자	1992년08월27일	(87) 국제공개일자	1993년03월18일

(81) 지정국	국내특허 : 오스트레일리아, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 헝가리, 일본, 북한, 대한민국, 스리랑카, 마다가스카르, 노르웨이, 루마니아, AP ARIPO특허 : 말라위, 수단, EP 유럽특허 : 핀란드, OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베냉, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,
(30) 우선권주장	751,165 1991년08월28일 미국(US) 831,851 1992년02월05일 미국(US)
(73) 특허권자	뉴로서치 에이/에스 페더 벨링 덴마크 디케이-2750 발러럽 페더스트럽베이 93
(72) 발명자	와트젠 프랭크 덴마크 디케이-2730 허레이 아팔데트 22 달 베르너 위고 덴마크 디케이-2100 코펜하겐 오 엠드럽벤지 156 드레저 조르겐 덴마크 디케이-3500 베르로즈 스칸드럽스 올레 10 젠슨 레이프 헬쓰 덴마크 디케이-1573 코펜하겐 브이 푸가드스게이드 6
(74) 대리인	황광현

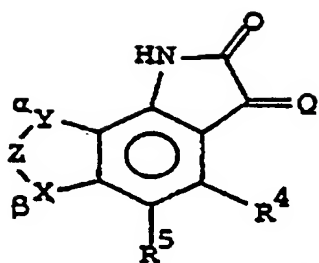
심사관 : 임혜준

(54) 이사틴옥심 유도체 및 그를 이용한 치료방법

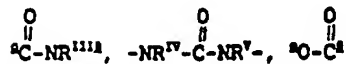
요약

본 발명은 다음과 같은 일반식 (I)을 갖는 화합물과 ;

본 발명이 하기 화합물들을 제공한다 : 다음과 같은 일반식을 갖는 화합물 :

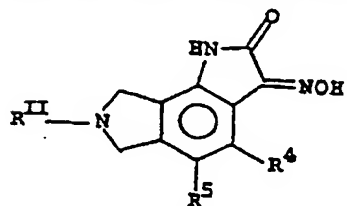


여기서 R⁴와 R⁵는 각각 수소, 할로젠, CF₃, CN, NO₂ 또는 SO₂NR¹R²이 되, R¹은 수소이거나 직쇄형, 가지달린형 또는 환형인 C₁₋₆-알킬이며, R²는 수소이거나 직쇄형, 가지달린형 또는 환형인 C₁₋₆-알킬이고, 또는 여기서 R¹과 R²는 공동으로 -(CH₂)_n-A-(CH₂)_m-을 나타내며, 여기서 A는 O, S, CH₂ 또는 NR¹이고, 여기서 R¹은 수소이거나 직쇄형, 가지달린형 또는 환형인 C₁₋₆-알킬이며, n은 0, 1, 2, 3, 4, 5이고, m은 0, 1, 2, 3, 4, 5이며; Q는 NOH 또는 O이고; Z = O, S, N-R^{II},

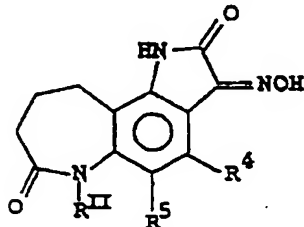


로 이루어진 군 중에서 선택하되, 여기서 R^{II}, R^{III}, R^{IV}와 R^V는 각각 수소, 벤질, (C=O)CF₃, C₁₋₆-아실, 가지달리거나 환형인 C₁₋₆-알콕시, 또는 직쇄형, 가지달린형 또는 환형인 C₁₋₆-알킬, CH₂CO₂R^{VI}이고, 여기서 R^{VI}는 수소이거나 직쇄형 또는 가지달린형인 C₁₋₆-알킬이고; X는 -(CH₂)₀-이고, 여기서 0는 0, 1, 2 또는 3이며; Y는 -(CH₂)_p-이고, 여기서 p는 0, 1, 2 또는 3이고; α와 β는 부착점을 나타낸다.

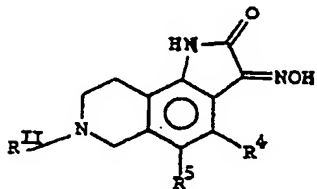
다음과 같은 일반식을 갖는 상기와 같은 화합물 :



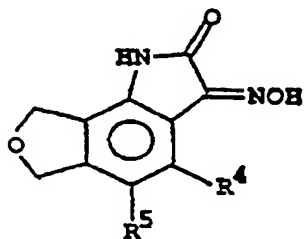
여기서 R⁴, R⁵와 R^{II}는 상기와 같은 의미를 갖는다, 다음과 같은 일반식을 갖는 상기와 같은 화합물 :



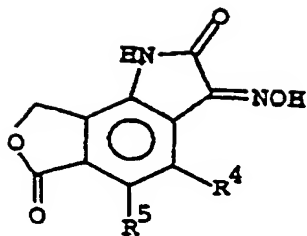
여기서 R⁴, R⁵와 R^{II}는 상기와 같은 의미를 갖는다, 다음과 같은 일반식을 갖는 상기와 같은 화합물 :



여기서 R⁴, R⁵와 R^{II}는 상기와 같은 의미를 갖는다, 다음과 같은 일반식을 갖는 상기와 같은 화합물 :



여기서 R⁴와 R⁵는 상기와 같은 의미를 갖는다, 다음과 같은 일반식을 갖는 상기와 같은 화합물 :

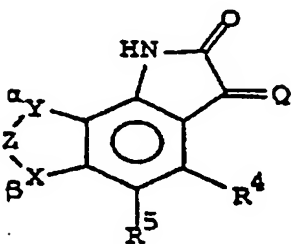


여기서 R⁴와 R⁵는 상기와 같은 의미를 갖는다, 또한 본 발명은 글루타민산 및 아스파르트산 수용체의 봉쇄에 반응하는 인체를 포함한 포유동물의 질병 치료 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 첫 번째 화합물의 유효량을 그것을 필요로 하는 환자에게 단위 투약량의 형태로 투여함으로써 흥분성 아미노산 의존성 중추신경계 질환을 치료함을 포함한다.

그리고 상기 치료 방법은 대뇌혈관 질환 또는 정신 질환도 치료한다.

더 나아가 본 발명은 제약학적으로 용인가능한 담체와 함께 상기 첫 번째 화합물의 치료학적 유효량을 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다.

또한 본 발명은 다음과 같은 일반식을 갖는 화합물의 제조방법을 제공한다.



여기서 R⁴와 R⁵는 각각 수소, 할로겐, CF₃, CN, NO₂ 또는 SO₂NR¹R²이고, R¹은 수소이거나 직쇄형, 가지달린형 또는 환형인 C₁₋₆-알킬이며, R²는 수소이거나 직쇄형, 가지달린형 또는 환형인 C₁₋₆-알킬이고, 또는 R¹과 R²는 공동으로 -(CH₂)_n-A-(CH₂)_m-을 나타내는데, 여기서 A는 O, S, CH₂ 또는 NR¹이고, 여기서 R¹은 수소이거나 직쇄형, 가지달린형 또는 환형인 C₁₋₆-알킬이며, n은 0, 1, 2, 3, 4, 5이고, m은 0, 1, 2, 3, 4, 5이고; Q는 NOH 또는 O이며; Z = O, S, N-R^{II},



로 이루어진 군 중에서 선택하되, 여기서 R^{II}, R^{III}, R^{IV}와 R^V는 각각 수소, 벤질 (C = O)CF₃, C₁₋₆-아실, 가지달린거나 환형인 C₁₋₆-알콕시, 또는 직쇄형, 가지달린형 또는 환형인 C₁₋₆-알킬, CH₂CO₂R^{VI}이고, 여기서 R^{VI}는 수소이거나 직쇄형 또는 가지달린형인 C₁₋₆-알킬이고; X는 -(CH₂)₀-이고, 여기서 o는 0, 1, 2 또는 3이며; Y는 -(CH₂)_p-이고, 여기서 p는 0, 1, 2 또는 3이고; α와 β는 부착점을 나타낸다.

상기 화합물의 제조방법은 상기 일반식에서 Q가 산소인 화합물과 히드록시아민 또는 그의 반응성 유도체를 반응시키는 단계를 포함한다.

[생물학적 활성도]본 발명의 화합물은 AMPA [(RS)-α-아미노-3-히드록시-5-메틸-4-이소크사졸프로피온산] 결합 부위에서 흥분성 아미노산(EAA)을 길항시키는 강력한 특성 때문에 가치있는 생물학적 특성을 나타낸다.

예를들면 7-메틸-1, 6, 7, 8-테트라히드로벤조 [2, 1-b:3, 4-c'] 디피롤-2,3-디온-3-옥심 화합물은 T. Honore 등의 Neuroscience Letters 54, 27-32(1985)에 기술된 바와 같은 AMPA 결합 분석시 1μM의 IC

50을 나타낸다. 상기와 동일한 결합 분석시 1, 2, 3, 6, 7, 8-헥사히드로-3-(히드록시이미노)-N, N, 7-트리메틸-2-옥소벤조[2, 1-b:3, 4-c']디피롤-5-술폰아미드는 0.3μM의 IC

50을 갖는다.

5-니트로-1H, 6H-2, 3, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-2, 3, 7-트리옥소-아제피노[2, 3-g] 인돌-3-옥심 화합물은 상기와 동일한 결합 분석시 4μM의 IC

50을 나타낸다.

7-메틸-1, 6, 7, 8-테트라히드로벤조[2, 1-b : 3, 4-c']디피롤-2, 3-디온-3-옥심 화합물은 하기 기술한 바와 같은 AMPA 발작 실험시 정맥내(i.v.)로 투여될 때 8 mg/kg의 ED

₅₀을 나타낸다.

[AMPA-유도 간대성 발작]AMPA(15 μ g/kg)를 NMRI 마우스의 대뇌의 뇌실내(icv)로 투여하면 비-NMDA 수용체 흥분성 아미노산 길항제에 의해 억제되는 간대성 발작을 유도한다.

[방법]투약량 당 10마리의 암컷 NMRI 마우스(체중 24-26g)에 0.3 μ g의 AMPA를 icv 투여하기 전에 실험할 화합물을 정맥내로 5분(또는 경구적으로 30분)동안 투여한다. 5분 이내에 간대성 발작을 일으킨 마우스의 수를 기록하였다. 간대성 발작을 일으킨 마우스의 50%를 억제하는 투약량으로서 ED

₅₀ 값을 계산하였다.

[제약학적 조성물]통상적으로 보조제, 담체 또는 희석제와 함께 본 발명의 화합물을 제약학적 조성물과 그의 단위 투여량 형태로 만들 수 있으며, 이러한 형태는 정제나 충전된 캡슐과 같은 고체나 용액, 현탁액, 에멀션, 일릭서와 같은 액체, 또는 동일한 물질로 충전된 캡슐로서 모든 경구 용도로 이용될 수 있으며, 직장 투여용으로는 좌약 형태로 이용하고, 또는 비경구(피하 포함) 용도로는 멸균한 주사가능한 용액의 형태로 이용할 수 있다. 이러한 제약학적 조성물과 그의 단위 투여량 형태는 부가적인 활성 화합물이나 활성 요소를 갖거나 갖지 않는 통상적인 비율의 통상적인 성분으로 구성되며, 이러한 단위 투약량 형태는 사용하기 위해 계획된 매일의 투약량 범위와 같은 양의 활성 성분의 적합한 유효량을 포함한다. 정제 당 10 mg, 좀더 광범위하게는 0.1 내지 100 mg의 활성 성분을 포함하는 정제는 대표적인 단위 투약량 형태로 적합하다.

경구 투여를 위한 고체 형태의 제약학적 조성물 및 주입가능한 용액이 바람직하다.

[치료방법]본 발명의 화합물은 그의 생물학적 활성도와 관련된 중추신경계의 질환을 치료하는 데 특히 유용하다. 본 발명의 화합물은 상기 화합물의 생물학적 활성도와 관련된 전조(indication)를 치료, 경감, 제거할 필요가 있는 인체를 포함한 피실험자에게 적절하게 투여될 수 있다. 이는 특히 흥분성 아미노산 의존성 정신이상, 흥분성 아미노산 의존성 산소결핍증, 흥분성 아미노산 의존성 국소 빈혈, 흥분성 아미노산 의존성 경련 및 흥분성 아미노산 의존성 편두통 등을 포함한다. 일반적으로 정확한 투여 방식, 투여 형태, 투여를 유도하는 전조, 피실험자와 관련된 피실험자의 체중 및 좀더 나아가서는 담당 의사나 수의사의 선호도나 경험 등에 따른 적합한 투약량의 범위는 0.1 ~ 1000 mg/일, 10 ~ 500 mg/일, 바람직하게는 30 ~ 100 mg/일이다.

또한 본 발명의 화합물은 정신분열증, 간질, 불안, 고통 및 약물중독증 치료에도 유용하다.

[실시에][실시에 1][a] 5-니트로- α -테트라론 7.6g(75 mmol)의 질산칼륨이 용해된 진한 황산 75ml에 α -테트라론 10ml(75 mmol)를 한 방울씩 떨어뜨려 가하였다(-10℃에서). 결과적으로 생성된 혼합물을 얼음상에 붓고 침전물을 에테르에 현탁시켰다. 침전물(7-니트로 이성질체)은 여과하고 에테르 용액은 증발시켰다. 잔류물은 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 표제 화합물의 수득량은 4.7g이며, 융점은 94 - 96℃였다.

[b] 6-니트로-2-옥소-1-벤조아제핀]상기 실시예 1a)의 생성물, 2.43g(35 mmol)의 염화수소산 히드록시아민 및 3.7g(35 mmol)의 탄산나트륨을 100ml의 메탄올에 가하고 이 혼합물을 90분간 환류시킨 후, 냉각시켜 수성 아세트산으로 중화시켰다. 결과적으로 침전된 옥심을 분리하였으며(4.3g), 융점은 139-141℃였다. 이 생성물을 폴리인산(50g) 내 110℃에서 30분간 교반하면서 가열하였다. 반응 혼합물을 분쇄된 얼음 상에 부었다. 이로써 여과에 의해 분리하고 물 및 에테르로 세척하여 정제한 표제 생성물의 고형 침전물을 수득하였으며, 융점은 150 - 155℃였다.

[c] 6-아미노-2-옥소-1-벤조아제핀]실시에 1b)의 생성물을 에탄올 내 Pd/C 촉매의 존재하에 1 기압의 표준 방법으로 수소화반응시켰다. 표제 화합물의 수득량은 2.0g이고 융점은 175 - 178℃였다.

[d] 1H, 6H-2, 3, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-2, 3, 7-트리옥소-아제피노 [2,3-g] 인돌]

실시에 1c)의 생성물 및 20ml의 빙초산 내 2ml (13 mmol)의 케토말론산 디에틸을 4시간동안 환류시킨 후에, 이 혼합물을 냉각시키고 증발시켜 농축한 다음, 잔여물을 2시간 동안 공기에 노출시키면서 5%의 NaOH 25ml 내에서 가열하였다(~ 60 - 80℃). 그리고 나서 혼합물을 냉각시키고 진한 염산을 pH ~ 0이 될 때까지 가하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 분리하였다. 수득량은 0.55g이며, 융점은 > 300℃였다.

[e] 1H, 6H-2, 3, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-2, 3, 7-트리옥소-아제피노[2,3-g]인돌-3-옥심]0.23 g의 실시예 1d)의 생성물, 0.1g (1.3 mmol)의 염화수소산 히드록시아민 및 0.14g (1.3 mmol)의 탄산나트륨을 6시간 동안 10ml의 메탄올에서 교반시킨 후, 물을 가하였다(20ml). 침전된 생성물을 여과하였다. 표제 혼합물의 수득량은 0.2g이며, 융점은 256 - 258℃였다.

유사한 방법으로 다음의 옥심을 해당 케토 유사체로부터 제조하였다.

6, 7, 9, 10-테트라히드로-5-니트로-피롤로 [2,3-g] [2,4] 벤조디아제핀-2, 3, 8(1H)트리온-3-옥심, 융점 > 300℃.

6, 7, 9, 10-테트라히드로피롤로 [2,3-g] [2,4] 벤조디아제핀-2, 3, 8 (1H)트리온-3-옥심, 융점 > 300℃.

6, 8-디히드로-1H-티에노[3,4-g] 인돌-2,3-디온-3-옥심, 융점 192 - 195℃.

6,8-디히드로-1H-푸로[3,4-g]인돌-2,3-디온-3-옥심, 융점 > 300℃.

8-아세틸-1, 6, 7, 8-테트라히드로벤조[2,1-b : 3,4-b¹] 디피롤-2,3-디온-3-옥심, 융점 244 - 245℃.

[실시에 2] [a] 5-니트로-1H,6H-2, 3, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-2, 3, 7-트리옥소-아제피노 [2,3-g] 인돌[실시에 1a]의 생성물 0.25g 을 -5℃에서 진한 황산(10ml) 내 0.12g(1.2 mmol)의 질산칼륨에 가하고 10분간 교반시킨 후 이 반응 혼합물을 분쇄된 얼음 상에 부었다. 결과적으로 생성된 혼합물을 아세트산에틸로 추출하고 이 유기 용매는 증발시켰다. 이렇게 하여 노란색 결정의 표제 화합물을 수득하였다. 수득량은 0.1g이며, 융점은 277 - 278℃였다.

유사한 방법으로 6, 7, 9, 10-테트라히드로-6-니트로-피롤로 [2, 3-g] [2,4] 벤조디아제핀-2, 3, 8 (1H) 트리온을 니트로화반응에 의해 제조하였으며, 융점은 > 300℃였다.

[b] 5-니트로-1H,6H-2, 3, 7, 8, 9, 10-헥사히드로-2, 3, 7-트리옥소-아제피노 [2,3-g] 인돌-3-옥심 6ml의 메탄올 내 실시에 2a)의 생성물과 35mg(0.5 mmol)의 염화수소산 히드록시아민 및 53mg(0.5 mmol)의 탄산나트륨 혼합물을 2시간 동안 교반시킨 후, 중화 반응에 이를 때까지 물과 아세트산을 가하였다. 여과에 의해 침전물을 분리하였다. 표제 화합물의 수득량은 0.1g이며, 융점은 232 - 234℃였다.

[실시에 3] [a] 2, 3-디(브로모메틸)-니트로벤젠 30g의 N-브로모-숙신이미드 (NBS)를 9g의 2, 3-디메틸-니트로벤젠에 나누어 가하고 100ml의 사염화탄소 내 0.25ml의 t-부틸 과벤조산부틸 및 상기 혼합물을 24시간 동안 환류시켰다. 그 후 반응 혼합물을 냉각시키고 에테르를 가하였다. 숙신이미드는 여과하고, 여액을 증발시켜 에탄올로부터 결정화될 수 있는 오일과 같은 표제 화합물(18g)을 수득하였으며, 융점은 68 - 70℃였다.

[b] N-메틸-4-니트로-2H-1, 3-디히드로-피롤로 [3,4] 벤젠[실시에 3a)의 생성물 20g을 10℃에서 300ml의 염화메틸렌내에 용해시켰다. 이 용액에 남아 있는 단지 소량의 출발 물질이 TLC에 나타날 때까지 메틸아민을 용액을 통하여 가하였다. 반응 혼합물을 물로 추출한 후 4 N 염산 (150ml)으로 추출하였다. 4 N NaOH 로 수성 상의 pH를 10으로 조정하였다. 이러한 처리로 여과에 의해 분리한 엷은색 결정의 표제 화합물을 수득하였다. 염화수소산염 형태의 표제 화합물의 수득량은 2.5g이며, 융점은 > 300℃였다.

유사한 방법으로 다음 화합물을 제조하였다.

t-부틸아민과의 반응에 의해 N-t-부틸-4-니트로-2H-1, 3-디히드로-피롤로 [3, 4] 벤젠, 융점 233 - 235℃(염화수소산염).

에틸아민과의 반응에 의해 N-에틸-4-니트로-2H-1, 3-디히드로-피롤로 [3, 4] 벤젠, 융점 250℃(분해물).

벤질아민과의 반응에 의해 N-에틸-4-니트로-2H-1, 3-디히드로-피롤로 [3, 4] 벤젠, 융점 238 - 239℃(염화수소산염).

염화수소산 0-메틸히드록시-아민 오일과의 반응에 의해 염화수소산 N-메톡시-4-니트로-2H-1, 3-디히드로-피롤로 [3, 4] 벤젠.

[c] 1, 2, 4, 5-테트라히드로-5-니트로-3-옥소 [2, 4] 벤조디아제핀 2, 3-디-아미노메틸-니트로벤젠, 융점 93 - 95℃.

프탈이미드 칼륨 (11 mmol)과 2, 3-디브로모메틸-니트로벤젠 (5 mmol)의 혼합물을 THF (30ml) 및 DMF (10ml) 내 환류 온도에서 2시간 동안 교반시켰다.

생성된 침전물을 여과하고 메탄올 (50ml) 내 히드라진 수화물 (0.75ml)로 처리하였다. 이 혼합물을 3시간 동안 환류시켜 실온에서 냉각시키고 여과하였다. 여액은 증발시키고 잔류물을 CH

₂Cl₂에서 교반하였다. 그리고 나서 여과된 CH

₂Cl₂ 용액을 증발시켜 엷은 분홍색 결정의 표제 화합물을 수득하였으며, 융점은 93 - 95℃였다.

상기한 생성물 10 mmol을 건조 DMF(50ml)에 용해시켰다. N, N-카보닐디이미다졸(15 mmol)을 가한 후, 이 용액을 2시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 다음 침전된 생성물을 여과하여 흰색 결정을 수득하였으며, 융점은 260 - 265℃였다(분해물).

[d] 염화수소산 2-메틸-4-아미노-2H-1, 3-디히드로-피롤로 [3, 4] 벤젠]에탄올 내 촉매로서 Pd/C를 사용하는 표준 방법하에서 실시예 3b)의 생성물 42. g을 수소화반응시켰다. 표제 화합물의 수득량은 3.2g이며, 융점은 147 - 150℃였다.

마찬가지로, 다음 아인을 해당 니트로 유사체로부터 수소화반응에 의해 수득하였다.

염화수소산 2-t-부틸-4-아미노-2H-1, 3-디히드로-피롤로 (3, 4) 벤젠 오일.

염화수소산 2-벤질-4-아미노-2H-1, 3-디히드로-피롤로 [3, 4] 벤젠 오일.

염화수소산 2-메톡시-4-아미노-2H-1, 3-디히드로-피롤로 [3, 4] 벤젠 오일.

1-아세틸-5-브로모-7-니트로 인돌린의 수소화반응에 의해 1-아세틸-7-아미노 인돌린, 융점 156 - 158℃.

염화수소산 3-아미노-벤조 [3, 4] 부티로 락톤, 융점 227 - 230℃.

염화수소산 4-아미노-1, 3-디히드로 벤조 [c] 푸란, 융점 238 - 241℃.

1, 2, 4, 5-테트라히드로-5-아미노-3-옥소-2, 4-벤조디아제핀, 융점 222 - 224℃.

4-아미노-1, 3-디히드로 벤조 [c] 티오펜 오일. 라니 니켈을 촉매로 사용하였다.

5-아미노-2-메틸-1 2, 3, 4-테트라히드로 이소퀴놀린. 촉매로서 Pto

₂를 사용하는 황산 2-메틸-5-니트로 이소퀴놀리늄 메틸의 수소화반응으로부터의 오일.

[e] 7-메틸-1, 6, 7, 8-테트라히드로벤조 [2, 1-b : 3, 4-c¹] 디피롤-2, 3-디온]2.2g의 실시예 3d)의 생성물, 3.0g의 염화수소산 히드록시아민, 70ml 물내 1.93ml의 클로랄 및 16g의 황산나트륨을 100℃로 30분간 가열하였다. 이 용액을 냉각시키고 Na

₂CO₃로 pH를 8로 조정하였다. 그 다음 여과하고 물로 세척하여 결정성 침전물을 수득하였다. 건조시킨 후, 이 결정을 진한 황산 20 ml에 용해시키고 100℃에서 15 - 20분간 교반하면서 가열하였다. 이 혼합물을 냉각시키고 분쇄된 얼음 100g을 가한 다음 30%의 수산화나트륨 15ml를 가하였다. 그리고 나서 포화된 수성 탄산나트륨을 pH 9가 될 때까지 가하였다. 생성된 침전물을 분리한 후, 에탄올로부터 재결정하였다. 표제 화합물의 수득량은 1.6g이며, 융점은 163 - 165℃였다.

유사한 방법으로 다음 화합물을 제조하였다.

7-(1, 1-디메틸에틸)-1, 6, 7, 8-테트라히드로벤조 [2, 1-b : 3, 4-c¹] 디피롤-2, 3-디온, 융점 178 - 180℃.

7-에틸-1, 6, 7, 8-테트라히드로벤조 [2, 1-b : 3, 4-c¹] 디피롤-2, 3-디온, 융점 168 - 170℃.

1, 6, 7, 8-테트라히드로-7-메톡시벤조 [2, 1-b : 3, 4-c¹] 디피롤-2, 3-디온, 융점 174 - 176℃.

1, 6, 7, 8-테트라히드로-7-(페닐메틸)벤조 [2, 1-b : 3, 4-c¹] 디피롤-2, 3-디온, 융점 > 300℃.

6, 8-디히드로-1H-티에노 [3, 4-g] 인돌-2, 3-디온, 융점 > 300℃.

6, 8-디히드로-1H-푸로 [3, 4-g] 인돌-2, 3-디온, 융점 > 300℃.

8-아세틸-1, 6, 7, 8-테트라히드로벤조 [2, 1-b : 3, 4-b¹] 디피롤-2, 3-디온, 융점 > 300℃.

6, 7, 9, 10-테트라히드로피롤로 [2, 3-g] [2, 4] 벤조디아제민-2, 3, 8(1H)-트리온, 융점 > 300℃.

6, 7, 9, 10-테트라히드로피롤로 [2, 3-g] [2, 4] 벤조디아제핀-2, 3, 8 (1H)-트리온, 융점 > 300℃.

1H-푸로 [3, 4-g] 인돌-2, 3, 6 (8H)-트리온, 융점 > 300℃.

6, 7, 8, 9-테트라히드로-7-메틸-1H-피롤로 [2, 3-f] 이소퀴놀린-2, 3-디온, 융점 > 300℃.

6, 7, 8, 9-테트라히드로-7-에톡시카보닐메틸-1H-피롤로-[2, 3-f] 이소퀴놀린-2, 3-디온, 융점 180 - 183℃.

6, 7, 8, 9-테트라히드로-7-트리플루오로아세틸-1H-피롤로-[2, 3-f] 이소퀴놀린-2, 3-디온, 융점 216 - 219℃.

6, 7, 8, 9-테트라히드로-7-아세틸-1H-피롤로[2, 3-f] 이소퀴놀린-2, 3-디온, 융점 248 - 250℃.

[실시에 4] 7-아세틸-6, 7, 8, 9-테트라히드로-5-니트로-1H-피롤로 [2, 3-f] 이소퀴놀린-2, 3-디온, 융점 > 300℃는 98% 황산 및 KNO₃ 내 7-아세틸-6, 7, 8, 9-테트라히드로-1H-피롤로 [2, 3-f] 이소퀴놀린-2, 3-디온의 니트로화반응에 의해 수득하였다.

[실시에 5] 5-브로모-1, 6, 7, 8-테트라히드로-7-메틸벤조 [2, 1-b : 3, 4-c¹] 디피롤-2, 3-디온.

물(20ml) 내 1, 6, 7, 8-테트라히드로-7-메틸벤조 [2, 1-b : 3, 4-c¹] 디피롤-2, 3-디온 (0.5g, 2.48 mmol)을 교반시킨 현탁액에 에탄올 (5ml) 내의 브롬(0.7ml) 용액을 가하였다. 실온에서 5시간 교반시킨 후 반응이 완료되면 포화 Na

2CO₃로 pH를 8로 조정하였다. 침전된 생성물을 여과하여 물로 세척하였으며, 융점은 > 300℃였다.

마찬가지로, 염소로 브롬을 치환하여 5-클로로-1, 6, 7, 8-테트라히드로-7-메틸벤조 [2, 1-b : 3, 4-c¹]-디피롤-2, 3-디온, 융점 > 300℃를 수득하였다.

[실시에 6] 6, 7, 8, 9-테트라히드로-1H-피롤로 [2, 3-f] 이소퀴놀린-2, 3-디온.

1, 2 - 디클로로에탄 (10ml) 내 6, 7, 8, 9-테트라히드로-7-메틸-1H-피롤로 [2,3-f] 이소퀴놀린-2, 3-디온 (500mg)을 차갑게 냉각시켜 교반한 현탁액에 α-클로로에틸클로포름산염 (0.25ml)을 가하였다. 그리고 나서 혼합물을 1시간 동안 환류시킨 후, 실온까지 식혀 여과하였다. 여액은 증발시키고, 잔류물은 메탄올 (10ml) 에 용해시킨 다음 10분간 환류시켰다. 용매를 증발시켜 고체의 조 (crude) 표제 화합물을 수득하였으며, 융점은 270℃였다.

[실시에 7] 7-(1, 1-디메틸에틸)-1, 2, 3, 6, 7, 8-헥사히드로-3-(히드록시이미노)-N, N-디메틸-2-옥소벤조 [2, 1-b : 3, 4-c¹] 디피롤-5-술폰아מיד.

1, 6, 7, 8-테트라히드로-7-(디메틸에틸) 벤조 [2, 1-b : 3, 4-c¹] 디피롤-2, 3-디온 (0.5g)을 클로로술폰산 (2ml)에 용해시켰다. 이 용액을 80℃에서 10 - 20분간 가열하고 나서 냉각시키고 순수한 NaCl 을 가한 다음 2ml의 물을 가하여 클로로술폰산의 초과량을 제거하였다. 잠시 후 7-(디메틸에틸)-1, 2, 3, 6, 7, 8-헥사히드로-3, 3-디클로로-2-옥소벤조 [2, 1-b : 3, 4-c

1] 디피롤-5-염화술폰 침전물, 염화수소산염이 생성되었다. 이 침전물을 여과하여 4 N HCl 로 세척한 뒤 건조시켰다. 그리고 나서 이것을 건조 THF 용액 (20ml) 에 가하여, 불용성의 무기 물질을 여과하였다. 반응이 완료될 때까지 THF 용액에 디메틸아민을 가하였다(후속으로 THF를 시행). 이 반응 혼합물은 여과시키고 용매는 증발에 의해 제거하였다. 이렇게 하여 환류 메탄올 (5ml) 내에 서 염화수소산 히드록시아민 (100mg) 과 반응하는 유성 잔여물로서 조화합물인 7-(1, 1-디메틸에틸)-1, 2, 3, 6, 7, 8-헥사히드로-3, 3-디클로로-N, N-디메틸-2-옥소벤조 [2, 1-b : 3, 4-c

1] 디피롤-5-술폰아미드를 수득하였다.

1 시간 환류시킨 후 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 생성물(표제 화합물)을 모노염화수소산염으로서 여과하여 수득하였으며, 융점(유리점기) 은 242 - 244℃였다.

유사한 방법으로 다음 화합물을 제조하였다.

모노염화수소산 7-에틸-1, 2, 3, 6, 7, 8-헥사히드로-3-(히드록시이미노)-N, N-디메틸-2-옥소벤조 [2, 1-b : 3, 4-c¹] 디피롤-5-술폰아מיד, 융점 > 300℃.

1, 2, 3, 6, 7, 8-헥사히드로-3-(히드록시이미노)-N, N, 7-트리메틸-2-옥소벤조 [2, 1-b : 3, 4-c¹] 디피롤-5-술폰아מיד, 융점 > 300℃.

모노염화수소산 1, 2, 3, 6, 7, 8-헥사히드로-3-(히드록시이미노)-N, N, 7-트리메틸-2-옥소벤조 [2, 1-b : 3, 4-c¹] 디피롤-5-술폰아מיד, 융점 > 300℃.

모노염화수소산 1, 2, 3, 6, 7, 8-헥사히드로-3-(히드록시이미노)-N, 7-디메틸-2-옥소벤조 [2, 1-b : 3, 4-c¹] 디피롤-5-술폰아מיד, 융점 > 300℃.

모노염화수소산 1 - [[1, 2, 3, 6, 7, 8-헥사히드로-3-(히드록시이미노)-7-메틸-2-옥소벤조 [2, 1-b : 3, 4-c¹] 디피롤-5-일] 술폰포닐] 피롤리딘, 융점 > 300℃.

모노염화수소산 1, 2, 3, 6, 7, 8-헥사히드로-3-(히드록시이미노)-7-메틸-2-옥소벤조 [2, 1-b : 3, 4-c¹] 디피롤-5-술폰아מיד, 융점 > 300℃.

모노염화수소산 2, 3, 6, 7, 8, 9-헥사히드로-3-(히드록시이미노)-N, N, 7-트리메틸-2-옥소-1H-피롤로 [2, 3-f] 이소퀴놀린-5-술폰아미드, 융점 > 268℃.

7-아세틸-5-(N, N-디메틸술파모일)-6, 7, 8, 9-테트라히드로-1H-피롤로 [2, 3-f] 이소퀴놀린-2,3-디온-3-옥심, 융점 260-261℃.

[실시예 8] 7-메틸-1, 6, 7, 8-테트라히드로벤조 [2, 1-b : 3, 4-c¹] 디피롤-2, 3-디온-3-옥심 20ml의 메탄올 내에서 실시예 3e)의 생성물 200mg, 탄산나트륨 150mg 및 염화수소산 히드록시아민 100mg을 환류온도에서 3시간 동안 교반시켰다. 그리고 나서 물과 아세트산을 이 반응 혼합물에 가하고 탄산수소나트륨을 pH ~ 8이 될 때까지 가하였다. 결정성 침전물은 여과에 의해 분리하였다. 표제 화합물의 수득량은 200mg이며, 융점은 > 300℃였다.

유사한 방법으로 다음 화합물을 제조하였다.

7-(1,1-디메틸에틸-1, 6, 7, 8-테트라히드로벤조 [2, 1-b : 3, 4-c¹] 디피롤-2, 3-디온-3-옥심, 융점 242- 244℃.

7-에틸-1, 6, 7, 8-테트라히드로벤조 [2, 1-b : 3, 4-c¹]-디피롤-2, 3-디온-3-옥심, 히드로클로라이드, 융점 > 300℃.

1, 6, 7, 8-테트라히드로-7메톡시벤조 [2, 1-b : 3, 4-c¹]-디피롤-2, 3-디온-3-옥심, 융점 > 300℃.

1, 6, 7, 8-테트라히드로-7-(페닐메틸) 벤조 [2, 1-b : 3, 4-c¹]-디피롤-2, 3-디온-3-옥심, 융점 > 300℃.

6, 7, 8, 9-테트라히드로-7-메틸-1H-피롤로 [2, 3-f] 이소퀴놀린-2, 3-디온-3-옥심, 융점 193 - 195℃.

6, 7, 8, 9-테트라히드로-1H-피롤로 [2, 3-f] 이소퀴놀린-2, 3-디온-3-옥심, 히드로클로라이드, 융점 > 300℃.

7-아세틸-6, 7, 8, 9-테트라히드로-1H-피롤로 [2, 3-f] 이소퀴놀린-2, 3-디온-3-옥심, 융점 > 190 - 193℃.

7-아세틸-5-니트로-6, 7, 8, 9-테트라히드로-1H-피롤로 [2, 3-f] 이소퀴놀린-2, 3-디온-3-옥심, 융점 217 - 219℃.

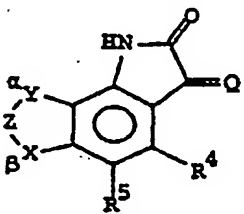
6, 7, 8, 9-테트라히드로-7-트리플루오로아세틸-1H-피롤로 [2, 3-f] 이소퀴놀린-2, 3-디온-3-옥심, 융점 251 - 253℃.

7-에톡시카보닐메틸-6, 7, 8, 9-테트라히드로-1H-피롤로- [2, 3-f] 이소퀴놀린-2, 3-디온-3-옥심, 융점 212 - 214℃.

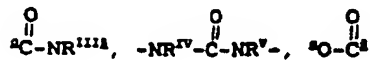
(57)청구의 범위

청구항1

다음과 같은 일반식을 갖는 화합물 :



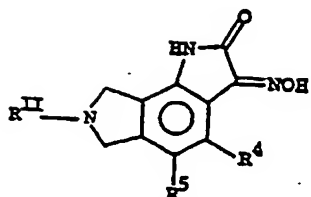
여기서 R⁴와 R⁵는 각각 수소, 할로겐, CF₃, CN, NO₂ 또는 SO₂NR¹R²이되, 여기서 R¹은 수소이거나 직쇄형, 가지달린형 또는 환형인 C₁₋₆-알킬이고, R²는 수소이거나 직쇄형, 가지달린형 또는 환형인 C₁₋₆-알킬이며, 또는 여기서 R¹과 R²는 공동으로-(CH₂)_n-A-(CH₂)_m-을 나타내는데, 여기서 A는 O, S, CH₂ 또는 NR¹이고, 여기서 R¹은 수소이거나 직쇄형, 가지달린형 또는 환형인 C₁₋₆-알킬이며, n은 0, 1, 2, 3, 4, 5이고, m은 0, 1, 2, 3, 4, 5임; Q는 NOH 또는 O임; Z = O, S, N-R^{II},



로 이루어진 군 중에서 선택하되, 여기서 R^{II}, R^{III}, R^{IV}와 R^V는 각각 수소, 벤질, (C = O)CF₃, C₁₋₆-아실, 가지달린형이나 환형인 C₁₋₆-알콕시, 또는 직쇄형, 가지달린형 또는 환형인 C₁₋₆-알킬, CH₂CO₂R^{VI}이고, 여기서 R^{VI}는 수소이거나 직쇄형 또는 가지달린형인 C₁₋₆-알킬임; X는 -(CH₂)₀-이고, 여기서 o는 0, 1, 2 또는 3임; Y는 -(CH₂)_p-이고, 여기서 p는 0, 1, 2 또는 3임; α와 β는 부착점을 나타낸다.

청구항2

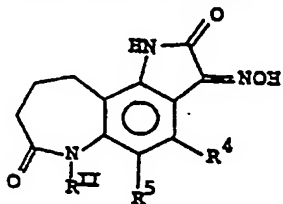
제1항에 있어서, 화합물은 다음과 같은 일반식을 갖는 화합물 :



여기서 R⁴, R⁵와 R^{II} 는 상기와 같은 의미를 갖는다.

청구항3

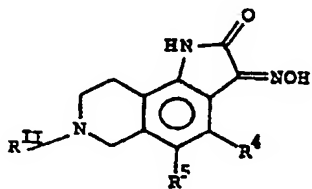
제1항에 있어서, 화합물은 다음과 같은 일반식을 갖는 화합물 :



여기서 R⁴, R⁵와 R^{II} 는 상기와 같은 의미를 갖는다.

청구항4

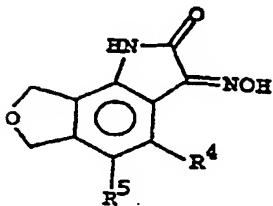
제1항에 있어서, 화합물은 다음과 같은 일반식을 갖는 화합물 :



여기서 R⁴, R⁵와 R^{II} 는 상기와 같은 의미를 갖는다.

청구항5

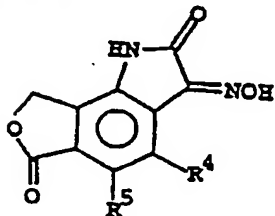
제1항에 있어서, 화합물은 다음과 같은 일반식을 갖는 화합물 :



여기서 R⁴와 R⁵ 는 상기와 같은 의미를 갖는다.

청구항6

제1항에 있어서, 화합물은 다음과 같은 일반식을 갖는 화합물 :



여기서 R⁴와 R⁵ 는 상기와 같은 의미를 갖는다.

청구항7

제약학적으로 용인가능한 담체와 함께 제1항의 화합물의 치료학적 유효량을 포함하는, 흥분성 아미노산 의존성 중추신경계 질환 치료용 제약학적 조성물.

청구항8

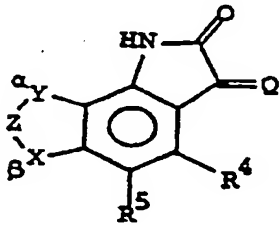
치료학적 유효량의 제1항의 화합물을 단위 투약량 형태로 그것을 필요로 하는 피실험자에게 투여함을 포함하는, 인체를 제외한 포유동물의 흥분성 아미노산 의존성 중추신경계 질환 치료방법.

청구항9

제8항에 있어서, 대뇌혈관 질환을 치료함을 특징으로 하는 방법.

청구항10

다음과 같은 일반식의 화합물 중 Q가 산소인 화합물과 히드록시아민 또는 그의 반응성 유도체를 반응시키는 단계를 포함하는 다음의 일반식을 갖는 화합물의 제조방법 :



여기서, R⁴, R⁵, X, Y, Z, α와 β는 제1항에 정의된 바와 같고 Q는 NOH이다.

청구항11

치료학적 유효량의 제1항의 화합물을 포함하는, 인체를 포함한 포유동물의 흥분성 아미노산 의존성 중추신경계 질환 치료용 제약학적 조성물.

청구항12

치료학적 유효량의 제1항의 화합물을 포함하는, 대뇌혈관 질환 치료용 제약학적 조성물.

청구항13

제8항에 있어서, 정신 질환을 치료함을 특징으로 하는 방법.

청구항14

치료학적 유효량의 제1항의 화합물을 포함하는, 정신 질환 치료용 제약학적 조성물.